



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

ΘΕΜΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

“Εκτίμηση βάσει του *CONSORT statement* της ποιότητας αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που διερευνούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νέων αντιπηκτικών σε ασθενείς με οξύ φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή”

“Assess the reporting quality of randomized controlled clinical trials exploring the efficacy and safety of new anticoagulants in acute venous thromboembolism or pulmonary embolism, based on CONSORT statement”

ΥΠΟ

Τσικρίκη Συραγούλα

2016-2017

Τριμελής Επιτροπή

Καθηγητής κ.Ηλ. Ζιντζαρά

Επιβλέπον Καθηγητής κ. Ι.Στεφανίδης

Dr. κ. Χρ.Δοξάνη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. Περίληψη	σελ 2
B. Εισαγωγή	σελ 3-6
Γ. Μέθοδος	σελ 7
Δ. Αποτελέσματα	σελ 7-16
Ε. Συμπεράσματα	σελ 16-17
ΣΤ. Βιβλιογραφία	σελ 17-18

A. Περίληψη

Εισαγωγή. Μια από τις σημαντικότερες και συχνότερες καρδιαγγειακές νόσους είναι η θρομβοεμβολική νόσος. Απαραίτητη είναι η αντιπηκτική αγωγή στην πλειονότητα των ασθενών προκειμένου να προληφθούν θρομβοεμβολικά συμβάντα. Την τελευταία δεκαετία εισήχθησαν στην κλινική πρακτική νεότεροι αντιπηκτικοί παράγοντες το ίδιο αποτελεσματικοί και ασφαλείς που υποστηρίζονται με κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας. Εργαλείο για την αξιολόγηση κλινικών μελετών είναι το CONSORT Statement.

Στόχοι. Στόχος της μελέτης μας είναι η αξιολόγηση των κλινικών μελετών σύγκρισης των νεότερων αντιπηκτικών όσο αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεώτερων αντιπηκτικών.

Μέθοδοι. Έγινε αναζήτηση των μελετών στο PubMed και αξιολόγησή τους με τη συμπλήρωση του CONSORT Checklist ανάλογα με το αντιπηκτικό της μελέτης και τη βαρύτητα του περιοδικού δημοσίευσής της. Ακολούθησε στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Αποτελέσματα. Από σύνολο 271 μελετών αξιολογήθηκαν 16 μελέτες. Σε ποσοστό >75% αυτών δίνεται απάντηση στο 65% των στοιχείων του CONSORT Statement, ενώ σε αρκετά σημαντικά κλινικά στοιχεία η αναλογία πλησιάζει το 100%. Το 87,5% των περιοδικών όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες απαιτούσαν εναρμόνιση με το CONSORT Statement, ενώ το 93% δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με Impact Factor>10.

Συμπεράσματα. Οι μελέτες που διερευνούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιπηκτικών σε ασθενείς με φλεβοθρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή (PE), όπως προκύπτει από την μελέτη, έχουν χαμηλό σχετικά βαθμό εναρμόνισής με το CONSORT Statement.

Λέξεις κλειδιά: θρομβοεμβολική νόσος, Αντιπηκτικά.

Abstract

Introduction. Venous Thromboembolism is one of the most serious and frequent cardiovascular diseases. Anticoagulant therapy is necessary in the majority of the patients in order to prevent thromboembolic episodes. In the last decade, new anticoagulant factors have been introduced in the clinical practice, with the same efficacy and safety and they are supported by clinical trials on a large scale. Tool for evaluation of them is the Consort Statement.

Aim. Aim of our study is to evaluate clinical trials that compare the efficacy and safety of the new anticoagulant factors.

Methods. Clinical trials were searched in Pub Med and were evaluated by the Consort Checklist, according to the anticoagulant used in the trial and the impact factor of the journal in which they were published. Results were statistically analyzed.

Results. From a total of 271 clinical trials, 16 were analyzed. More than 75% of them give an answer to more than 65% of the Consort Statement elements while in some important clinical elements the proportion reaches 100%. 87,5% of the journals where these trials were published demand adjustment with Consort Statement while 93% of them have Impact Factor >10.

Conclusions. Clinical trials investigating safety and quality of new anticoagulants in order to establish their efficacy and safety in patients with Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism have low degree of harmonization to Consort Statement.

Keywords: Thromboembolism, Anticoagulation, Direct oral anticoagulants.

B.Εισαγωγή

Η θρομβοεμβολική νόσος (VTE Venous thromboembolism) που περιλαμβάνει την εν τω βάθι φλεβοθρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή (PE), είναι σοβαρή αιτία θνησιμότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 0,05% στην ηλικία των 45 με αύξηση σε 0,5% για ενήλικες των 70 ετών. Η VTE είναι η τρίτη πιο συχνή καρδιαγγειακή νόσος μετά την στεφανιαία και τα αγγειακά εγκεφαλικά. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς η VTE είναι ως και 100 φορές πιο συχνή από τον γενικό πληθυσμό και διαγνωσμένη VTE παρουσιάζεται έως και στο 80% των χειρουργικών και παθολογικών ασθενών, υψηλού κινδύνου, που δεν λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη.¹

Η μαζική πνευμονική εμβολή, η πιο σοβαρή επιπλοκή της VTE, κυμαίνεται από 0,01% σε χαμηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς έως 5% σε νοσηλευόμενους παθολογικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου και θεωρείται τα τελευταία χρόνια ως την συχνότερη αιτία θανάτου που μπορεί να προληφθεί σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

Η VTE συνοδεύεται με υψηλό ποσοστό υποτροπών σε ασθενείς με διακυμενόμενη αντιπηκτική αγωγή, με σχεδόν το 10% των ασθενών να υποτροπιάζουν σε 1 έτος, ενώ έως και το 30% θα παρουσιάσουν κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο μέσα σε 10 έτη. Επιπλέον η VTE συνοδεύεται με μακροχρόνιες επιπλοκές όπως το μετα-θρομβωτικό σύνδρομο και τη χρόνια πνευμονική υπέρταση. Επομένως η VTE θεωρείται τόσο οξεία όσο και μακροχρόνια ασθένεια και η αντιμετώπισή της αποτελεί σημαντική ιατρική πρόκληση.^{1,2}

Το πρωτόκολλο αντιμετώπισης της VTE περιλαμβάνει την υποδόρια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή την φονταπαρίνη (Fondaparine) και τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, με πιο γνωστή την βαρφαρίνη (VKAS). Υπάρχουν όμως κάποιοι περιορισμοί στην χορήγησή τους που δεν είναι εύκολα ανεκτοί στους ασθενείς. Ενώ η ηπαρίνη περιορίζει την χρήση της, λόγω του υποδόριου τρόπου χορήγησης, τα κουμαρινικά προκαλούν αιμορραγίες εξαιτίας της πολύπλοκης φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής τους. Επιπλέον τα κουμαρινικά αλληλεπιδρούν με πολλά φάρμακα και το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα δεν είναι πάντα το επιθυμητό απαιτώντας συχνές εργαστηριακές εξετάσεις.^{1,2}

Προκειμένου να ξεπεραστούν αυτά τα εμπόδια, μια νέα κατηγορία αντιπηκτικών φαρμάκων δημιουργήθηκε με στόχο να είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικά και πιο πρακτικά (πχ πόσιμα χωρίς εργαστηριακές εξετάσεις) από τα κλασικά αντιπηκτικά. Τα νέα πόσιμα αντιπηκτικά περιλαμβάνουν τους ανταγωνιστές της θρομβίνης όπως η δαμπιγκατράνη (dabigatran exilate) ή ανταγωνιστές του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa όπως η ριβαροξαβάνη (rivaroxaban), αποξαμπάνη (apixaban) και η εδοξαμπάνη (edoxaban). Η κυκλοφορία τους έχει εγκριθεί από την Ευρώπη και τις ΗΠΑ.³

Είναι γνωστό ότι οι τυχαιοποιημένες μελέτες είναι το εργαλείο που τεκμηριώνει τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις και διερευνά την ασφαλή εφαρμογή τους. Υπάρχει όμως πάντα ο κίνδυνος λαθών στον σχεδιασμό, στην εφαρμογή και στην παρουσίασή τους. Η επιστημονική κοινότητα οφείλει να διασφαλίσει την εγκυρότητα και την ακρίβεια αυτών των μελετών, προκειμένου να υπάρχουν ασφαλή συμπεράσματα και όχι αναξιόπιστα αποτελέσματα που παραπλανούν την επιστημονική κοινότητα.⁴

Λόγω της μεγάλης σημασίας των αντιπηκτικών στην αγωγή των ασθενών με VTE, η ύπαρξη ασφαλών κλινικών μελετών που αφορούν τα νέα αντιπηκτικά και τα συγκρίνουν με τα παλαιότερα, θεωρείται απαραίτητη για την σωστή εφαρμογή τους. Χωρίς διαφανή καταγραφή, οι αναγνώστες και κυρίως οι ιατροί δεν μπορούν να κρίνουν την αξιοπιστία των μελετών και να εξάγουν ασφαλή συμπεράσματα, που μπορούν να τους βοηθήσουν στην καθημερινή τους πρακτική. Με σκοπό την ελαχιστοποίηση των συστηματικών λαθών το 1988 η Διεθνής Επιτροπή των Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών («International Committee of Medical Journal Editors») συμπεριέλαβε στις οδηγίες της προς τους συγγραφείς την πλήρη δημοσίευση των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν ώστε να μπορούν να υπόκεινται σε πλήρη έλεγχο.⁵ Στη συνέχεια μια ομάδα επιστημόνων και εκδοτών ανέπτυξε το 1996 την δήλωση Consort (Consolidated standards of Reporting Trials), για

να βελτιώσει την ποιότητα των κλινικών μελετών (ΤΚΔ) . Ένα άρθρο επεξήγησης δημοσιεύτηκε το 2001 και αναθεωρήθηκε το 2010⁶.

Η δήλωση Consort περιλαμβάνει ένα κατάλογο 25 βασικών στοιχείων που πρέπει να περιληφθούν στις δημοσιεύσεις των ΤΚΔ και ένα διάγραμμα για τεκμηρίωση των συμμετεχόντων μέσα από μια δοκιμή. Χωρίζεται σε υποκατηγορίες : τίτλος και περίληψη, εισαγωγή, μέθοδος ,αποτελέσματα συζήτηση και άλλες πληροφορίες.⁷ Από την δημοσίευση του ,το Consort έχει υποστηριχθεί από 400 περιοδικά και διάφορες εκδοτικές ομάδες όπως η Διεθνή Επιτροπή Εκδοτικών περιοδικών. Η αναθεωρημένη λίστα του Consort statement (<http://www.consort-statement.org>), είναι το εργαλείο που θα χρησιμοποιηθεί στην παρούσα εργασία προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των νεωτέρων αντιπηκτικών (NOACs) στην οξύ φλεβοθρόμβωση και την πνευμονική εμβολή



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
Methods Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	

	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	<hr/>
Sample size	7a	How sample size was determined	<hr/>
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	<hr/>
Randomisation:			<hr/>
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	<hr/>
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	<hr/>
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	<hr/>
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	<hr/>
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	<hr/>
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	<hr/>
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	<hr/>
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	<hr/>
Results			<hr/>
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the prim outcome	<hr/>
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	<hr/>
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	<hr/>
	14b	Why the trial ended or was stopped	<hr/>

Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	<hr/>
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	<hr/>
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	<hr/>
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	<hr/>
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	<hr/>
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	<hr/>
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	<hr/>
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	<hr/>
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	<hr/>
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	<hr/>
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	<hr/>
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	<hr/>

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials.

Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

Γ. Μέθοδος

Με στόχο την αναζήτηση των κλινικών μελετών που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νέων αντιπηκτικών, διενεργήθηκε έρευνα στο Pubmed με λέξεις κλειδιά rivaroxaban or apixaban or dabixaban για τα αντιπηκτικά που είναι σε κυκλοφορία, καθώς και για το ximexaban που έχει να αποσυρθεί από την κυκλοφορία. Τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν «Randomized Controlled Trials» και «Free full article» στον τύπο του άρθρου και η αγγλική γλώσσα. Δεν ετέθη χρονικός περιορισμός και η αναζήτηση περατώθηκε στις 24 Αυγούστου του 2017. Το δείγμα επαληθεύτηκε στο Clinical.trials.gov.

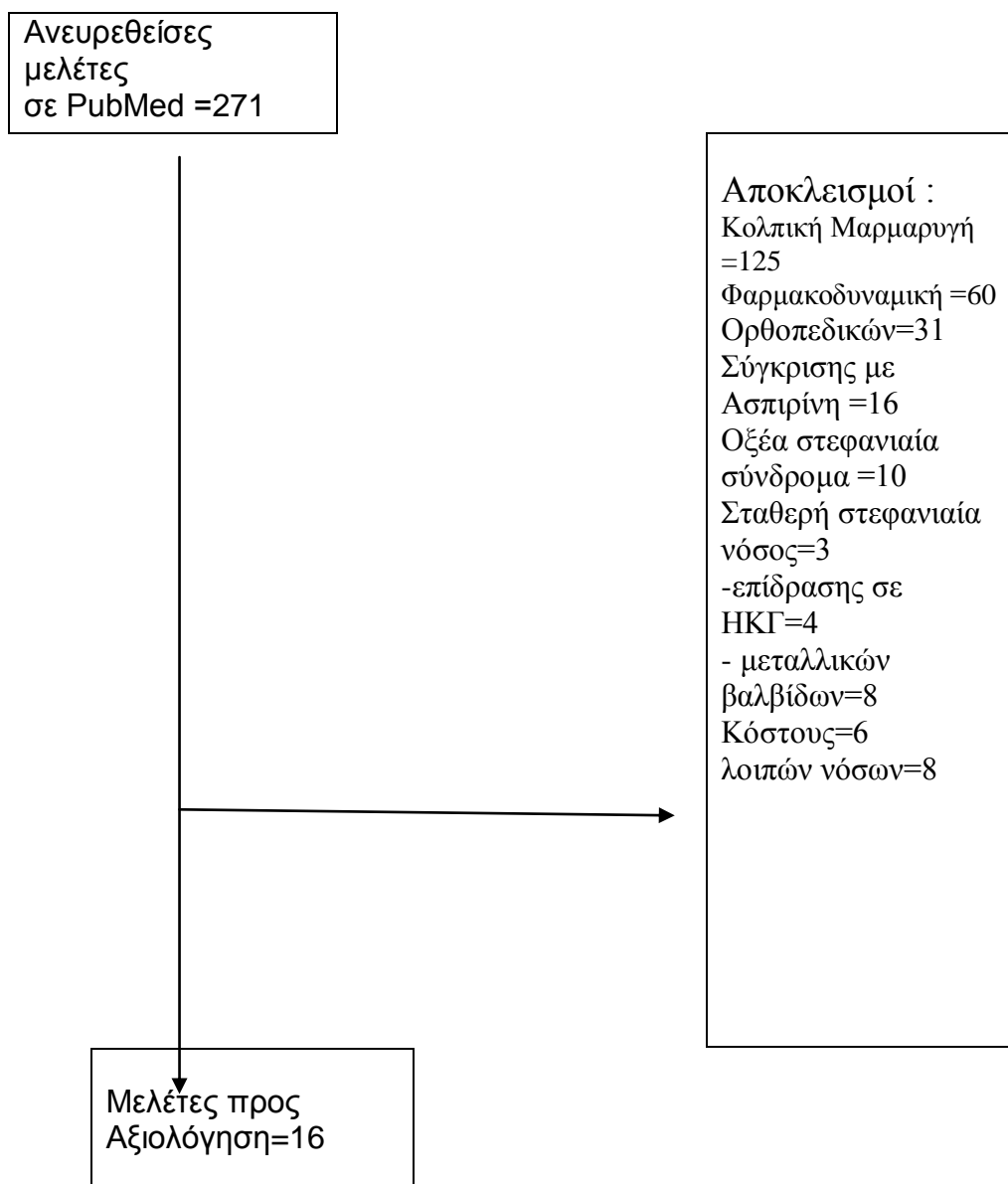
Ως εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας των κλινικών μελετών που περιλήφθηκαν στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε η αναθεωρημένη λίστα Consort (<http://www.consort-statement.org>).

Ανατρέχοντας στη λίστα βλέπουμε ότι πέρα από τις 25 κύριες κατηγορίες, προκύπτουν άλλες 12 υποκατηγορίες εκ των οποίων οι 4 είναι δυνητικά συμπληρούμενες (αιτιολόγηση αλλαγών στο πρωτόκολλο μετά την έναρξη της μελέτης, αιτιολόγηση αναθεώρησης καταληκτικών σημείων κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενδιάμεσες αναλύσεις επί πρώιμης διακοπής της μελέτης, πλήρης αιτιολόγηση επί πρώιμης διακοπής της μελέτης).

Η λίστα συμπληρώθηκε λαμβάνοντας υπόψιν την αναφορά κάθε στοιχείου της στην κάθε μία μελέτη ξεχωριστά και στο σύνολο. Επίσης, κατεγράφησαν όλα τα περιοδικά όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες, αναζητήθηκε το impact factor καθενός εξ αυτών σύμφωνα με το ISI (Institute for Scientific Information) και διερευνήθηκε κατά πόσον στις οδηγίες τους προς τους συγγραφείς απαιτούν την εναρμόνιση των κλινικών μελετών με το Consort Statement. Όσο αφορά τις post hoc αναλύσεις (1) δεν την συμπεριλάβαμε στην μελέτη γιατί τα στοιχεία της δεν αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νεωτέρων αντιπηκτικών. Τέλος μελετήθηκε η εναρμόνιση προς το CONSORT Statement των μελετών που δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με impact factor > 10 και έγινε σύγκριση με αυτήν των μελετών που δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με impact factor < 10. Για τη στατιστική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 .⁸⁻²³

Δ. Αποτελέσματα

Από την αναζήτησή μας βρέθηκαν 271 μελέτες προς διερεύνηση μετά την ανασκόπηση των οποίων αφαιρέθηκαν οι εξής: 125 μελέτες σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, 60 μελέτες που αφορούσαν βιοδείκτες-αντίδοτα-καθορισμό δόσεων, 6 μελέτες κόστους, 31 μελέτες που αφορούσαν τη χρήση των NOACs μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις, 16 μελέτες με σύγκριση των NOACs με ασπιρίνη, 10 σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα, 3 μελέτες σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, 4 σχετικά με μεταβολές του ST, 8 μελέτες σε ασθενείς με μεταλλικές βαλβίδες, 8 λοιπών νόσων. Συνολικά επομένως αποκλείστηκαν 274 και τελικά μελετήθηκαν 16.



Εικόνα 1 (flow diagram)

Οι μελέτες που αναλύθηκαν έχουν δημοσιευθεί σε 4 περιοδικά. Από αυτά μόνο ένα(N.Engl.J Med) ανέφερε σαφώς στις οδηγίες τους προς τους συγγραφείς την υποχρέωση εναρμόνισης με το CONSORT Statement, ενώ από τα υπόλοιπα, τα 3 περιοδικά(Blood,JAMA,Circulation) ανήκαν στη λίστα των περιοδικών που ακολουθούν τις οδηγίες της International Committee of Medical Journal Editors και 1(J Thromb.Thrombolism) δεν ανέφερε σαφώς στις οδηγίες προς τους συγγραφείς την αναγκαιότητα της εναρμόνισης με το CONSORT Statement αλλά από το 2010 ακολουθεί τις οδηγίες του Clinical trial γον. οπότε και τις οδηγίες του IJCME.

Από τα περιοδικά στα οποία ήταν δημοσιευμένες οι μελέτες που αναλύθηκαν 4 ήταν υψηλής κατάταξης (impact factor>10) α) N.Engl.J Med(50-53), β)JAMA (22-23),c)Blood ,d)Circulation(14,4-15,2) και ένα χαμηλότερης (impact factor<10).

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται αναλυτικά ο αριθμός των μελετών ανά αντιπηκτικό ανάλογα με το ποσοστό εναρμόνισής του με το CONSORT statement. Από τη μελέτη του προκύπτουν και τα παρακάτω αποτελέσματα:

Συνολικά

- καμία μελέτη πάνω από το 85% των στοιχείων του CONSORT (0%)
- 1 μελέτες ανέφεραν πάνω από 75% των στοιχείων του CONSORT (6,25%)
- 12 μελέτες ανέφεραν πάνω από 65% των στοιχείων του CONSORT (75%) και τέλος
- 3 μελέτες ανέφεραν πάνω από 55% των στοιχείων του CONSORT (18,75%)

Η ίδια ανάλυση έγινε και για κάθε ένα από τα τέσσερα νεότερα αντιπηκτικά ξεχωριστά με τα παρακάτω αποτελέσματα:

Apixaban

- καμία μελέτη δεν πληρούσε πάνω από το 85% των στοιχείων του CONSORT (0%)
- καμία μελέτη δεν πληρούσε πάνω από το 75% των στοιχείων του CONSORT (0%)
- 4 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 65% των στοιχείων του CONSORT (80%)
- 1 μελέτη πληρούσε πάνω από το 55% των στοιχείων του CONSORT (20%)

Dabigatran

- καμία μελέτη δεν πληρούσε πάνω από το 85% των στοιχείων του CONSORT (0%)
- καμία μελέτη δεν πληρούσε πάνω από το 75% των στοιχείων του CONSORT (0%)
- 3 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 65% των στοιχείων του CONSORT (100%)

Edoxaban

- 1 μελέτη πληρούσε πάνω από το 65% των στοιχείων του CONSORT (100%)

Rivaroxaban

- καμία μελέτη δεν πληρούσε πάνω από το 85% των στοιχείων του CONSORT (0%)
- 1 μελέτη πληρούσε πάνω από το 75% των στοιχείων του CONSORT (20%)
- 4 μελέτες πληρούσαν πάνω από το 65% των στοιχείων του CONSORT (80%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αριθμός μελετών ανάλογα με το ποσοστό εναρμόνισής τους με το CONSORT Statement **Percentage**

Percentage of CONSORT items by the articles					
	55%-65% (N)	65%-75 (N)	75%-85% (N)	>85% (N)	TOTAL
Abixaban	1	4	0	0	5
Dabigatran	0	3	0	0	3
Edoxaban	0	1	0	0	1
Rivaroxaban	0	4	1	0	5
Other	2	0	0	0	2
TOTAL	3	12	1	0	16

Η ανεξαρτησία της εναρμόνισης των μελετών ανά αντιπηκτικό με το CONSORT Statement εξετάστηκε με τη δοκιμασία Χ² και η p-τιμή του ελέγχου υπολογίστηκε :p-value=0,3837(p>0,05). Συνεπώς σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, η εναρμόνιση με το CONSORT Statement δεν διαφοροποιείται μεταξύ των μελετών που αφορούν τα διάφορα αντιπηκτικά. Εκτός από το βαθμό εναρμόνισης των μελετών στο CONSORT που αναφέρεται παραπάνω, ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη του κάθε στοιχείου ξεχωριστά και του ποσοστού αναφοράς του στις εργασίες συνολικά και ανά φάρμακο. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3):

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Εναρμόνιση μελετών ανά στοιχείο του CONSORT Checklist

Data	Combined (n=16)	Abixaban (n=5)	Dabigatran (n=3)	Edoxaban (n=1)	Rivaroxaban (n=5)	Other (n=3)	pvalue
1a Identification as a randomized trial in the title	6%	20%	0%	0%	0%	0%	0,67222
1b , Structured summary of trial designmethods, results and conclusions	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
2a Scientific background and explanation of	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000

rationale 2b	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
Specific objectives and hypothesis 3a	100%	100%	100%	100%	20%	100%	1,0000
Description of trial design 3b	6,25%	0%	0%	0%	20%	0%	0,6722
Important changes to methods after trial commencement with reasons % 4a	100%	100%	100%	100%	100%	100 %	1,0000
Eligibility criteria for participants 4b	87,5%	60%	100%	100%	100%	100%	0,6722
Settings and 100% locations where the data were collected 5	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
The interventions for each group with sufficient details to allow replications, including how and when the were actually administered 6a	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
Completely defined prespecified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed 6b	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1,0000
Any changes to trial outcomes after the trial commenced with reasons 7a	93,75%	80%	100%	100%	100%	100%	0,6722
How sample size was determined 7b	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1,0000
When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines 8a	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
Method used to generate the random allocation sequence 8b	25%	20%	33%	100%	20%	0%	0,4181
Type of randomization; details of any							

restriction 9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1,0000
Mechanism used to implement the random allocation sequence describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned							
10	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1,0000
Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants and who assigned participants to interventions							
11a	0%	0%	0%	0%	20%	0%	1,0000
If done, who was blinded after assignment to interventions and how							
11b	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1,0000
If relevant, description of the similarity of interventions							
12a	100%	100%	100%	100%	80%	100%	0,6722
Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes							
12b	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses							
13a	68%	80%	33%	100%	100%	0%	0,0569
For each group the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment and were analysed for the primary outcome							
13b	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons							
14a	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
Dates defining the periods of recruitment and							

follow up 14b Why the trial ended or was stopped	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1,0000
15 A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
16 For each group, number of participants included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	100%	100%	0%	100%	100%	100%	1,0000
17a For each primary and secondary outcome, results for each group and the estimated effect size and its precision	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
17b For binary outcomes presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
18 Results of any other analysis performed including subgroup analysis and adjusted analysis, distinguishing pre-specified from exploratory	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
19 All important harms or unintended effects in each group	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
20 Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision and of relevant multiplicity of analysis	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
21 Generalisability of the trial findings	43%	40%	33%	100%	60%	0%	0,4719

22 Interpretation consistent with results balancing benefits and harms and considering other relevant evidence	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000
23 Registration number and name of trial registry	75%	80%	100%	100%	80%	0%	0,11317
24 Where the full trial protocol can be accessed if available	87,5%	100%	100%	100%	100%	0%	0,0030
25 Sources of funding and other support, role of funders	100%	100%	100%	100%	100%	100%	1,0000

Από τη μελέτη των στοιχείων του πίνακα 3 είναι σαφές ότι ένας σημαντικός αριθμός παραμέτρων αναφέρονται σε ποσοστό 100% των μελετών, όμως υπάρχει και μια σημαντική αναλογία στοιχείων που αναφέρονται μόνο σε ένα μικρό ποσοστό των εργασιών.

Αναλυτικά ξεκινώντας από τον τίτλο και την περίληψη βλέπουμε ότι η αναγνώριση της δομής ως τυχαιοποιημένης μελέτης αναφέρεται μόνο σε μία μελέτη(1a), αλλά μια δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού των μελετών υπάρχει σε όλες τις μελέτες(1b). Προχωρώντας στην εισαγωγή τα στοιχεία σχετικά με το υπόβαθρο και τους στόχους (2a,2b) αναφέρονται στο σύνολο των εργασιών. Σχετικά με τα στοιχεία της μεθόδου, ενώ η περιγραφή του σχεδιασμού της δομής υπάρχει σε όλες τις εργασίες, το στοιχείο 3b που περιγράφει τις σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής δεν υπάρχει σε καμία εργασία. Τα κριτήρια καταλληλότητα για τους συμμετέχοντες είναι πλήρη σε όλες τις μελέτες (4a), ενώ οι συνθήκες και οι τόποι συλλογής των δεδομένων παρότι αναφέρονται, δεν είναι λεπτομερείς (λείπει ο τύπος του συστήματος υγείας πχ. πρωτοβάθμια και ο ακριβής τόπος πχ. όνομα νοσοκομείου(4b)). Σε δύο μάλιστα εργασίες είναι ελλιπείς.(Amplify, Amplify ext.)

Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας δίνονται με κάθε λεπτομέρεια(5a) σε όλες τις εργασίες. Επίσης προσδιορισμός των προκαθορισμένων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης καθώς και του πού και πότε αξιολογήθηκαν είναι συμπληρωμένοι (6a), αλλά οι αλλαγές στις εκβάσεις των δοκιμών λείπουν απ' όλες τις εργασίες(6b). Όσο αφορά το πώς προσδιορίστηκε το μέγεθος του δείγματος(7a) δεν αναφέρεται σε μία εργασία (Amplify J), ενώ επεξήγηση ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών διακοπής δεν υπάρχει σε καμία μελέτη(7b).

Συνεχίζοντας με την τυχαιοποίηση, η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας διανομής είναι σαφώς διατυπωμένη στο σύνολο των εργασιών, αλλά ο τύπος τυχαιοποίησης λείπει από ένα μεγάλο μέγεθος μελετών(8b). Συγκεκριμένα αναφέρεται σε μία εργασία για το arixaban, σε μία εργασία για το dabixaban, σε μία εργασία για το rinoxaban και σε καμία για το ximexaban. Τα στοιχεία 9,10,11a,11b, που διατυπώνουν αντίστοιχα, τον μηχανισμό απόκρυψης της διανομής, το ποιος δημιούργησε την τυχαία διανομή και ποιοι ήταν τυφλοποιημένοι, λείπουν από τις μελέτες. Οι στατιστικές μέθοδοι και οι αναλύσεις υποομάδων υπάρχουν σε όλες τις εργασίες(12a,12b).

Προχωρώντας στα αποτελέσματα το στοιχείο 13a, δηλαδή το διάγραμμα συμμετεχόντων λείπει σε 4 μελέτες, ενώ τα στοιχεία 13b και 14a 15b,16,17a,17b και 18 αναφέρονται σε όλες τις μελέτες. Στη συζήτηση οι περιορισμοί(20) και η ερμηνεία των δοκιμών(22) είναι διατυπωμένες, αλλά η γενικευσιμότητα των ευρημάτων δεν μπορεί να υπάρχει για το 50% των μελετών(21). Συγκεκριμένα στις μελέτες για το arixaban, οι λόγοι ήταν: ο αυθαίρετος καθορισμός του δείγματος, η έλλειψη

σαφών συνθηκών συλλογής των δεδομένων και η ετερογένεια του δείγματος. Στις υπόλοιπες δεν κατάφεραν να δώσουν σαφείς οδηγίες λόγω εξωτερικής εγκυρότητας. Τέλος όσο αφορά τα στοιχεία (23),(24) υπήρξε αναφορά στο 75% και 87,5% αντίστοιχα και 100% στις πηγές χρηματοδότησης (25). Στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε για το στοιχείο 25($p=0,003$) και οριακά για το στοιχείο 13b($p=0,059$).

Στον πίνακα 4 παρατίθεται αναλυτικά η εναρμόνιση των μελετών με το Consort ανάλογα με το impact factor(IF) των περιοδικών όπου δημοσιεύτηκαν.

Όπως παρουσιάζεται:

Για $IF > 10$

- 1 μελέτη (7,1%) πληρούσε >75% της λίστας
- 12 μελέτες (78,5%) πληρούσαν >65% της λίστας
- 2 μελέτες (14,28%) πληρούσαν >55% της λίστας

Για $IF < 10$

- 1 μελέτες (100%) πληρούσαν >55% της λίστας

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Συχνότητα εναρμόνισης μελετών με το CONSORT στις 2 κατηγορίες περιοδικών αναλόγως IF

		Percentage of CONSORT items reported by the articles				TOTAL
		55%-65%	65%-75%	75%-85%	>85%	
Impact Factor	<10	1	0	0	0	1
	>10	2	12	1	0	15
TOTAL		3	12	1	0	16

Η ανεξαρτησία της εναρμόνισης με το CONSORT Statement και του impact factor εξετάστηκε με τη δοκιμασία Χ² και η p-τιμή του ελέγχου ήταν $p\text{-value}=0,2066(>0,05)$. Συνεπώς οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά μεγαλύτερης επιστημονικής βαρύτητας ($IF > 10$) δεν ήταν περισσότερο εναρμονισμένες με το CONSORT, σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό ($p < 0,05$). Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη του κάθε στοιχείου ξεχωριστά και του ποσοστού αναφοράς του στις εργασίες ανάλογα με το $IF (> 10$ ή < 10) του περιοδικού δημοσίευσης. Τα στοιχεία παρατίθενται στον πίνακα 5:

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Ποσοστά αναφοράς των στοιχείων του CONSORT Statement ανά κατηγορία βάσει IF περιοδικού

Data Items	Combined	Impact factor>10	Impact factor<10	p-value
1a	6,2%	6,6%	0%	0,7898
1b	100%	100%	100%	1,0000
2a	100%	100%	100%	1,0000
2b	100%	100%	100%	1,0000
3a	100%	100%	100%	1,0000
3b	6,2%	6,6%	0%	0,7898
4a	100%	100%	100%	1,0000
4b	87,5%	93%	0%	0,7898
5	100%	100%	100%	1,0000
6a	100%	100%	100%	1,0000
6b	0%	0%	0%	1,0000
7a	93,7%	93%	100%	0,7898
7b	0%	0%	0%	1,0000
8a	100%	100%	100%	1,0000
8b	25%	26 %	0%	0,5507
9	0%	0%	0%	1,0000
10	0%	0%	0%	1,0000
11a	0%	0%	0%	1,0000
11b	0%	0%	0%	1,0000
12a	100%	100%	100%	1,0000
12b	100%	100%	100%	1,0000
13a	68%	73%	0%	0,1255
13b	100%	100%	100%	1,0000
14a	100%	100%	100%	1,0000
14b	0%	0%	0%	1,0000
15	100%	100%	100%	1,0000
16	100%	100%	100%	1,0000
17a	100%	100%	100%	1,0000
17b	100%	100%	100%	1,0000
18	100%	100%	100%	1,0000
19	100%	100%	100%	1,0000
20	100%	100%	100%	1,0000
21	43%	50 %	0%	0,3622
22	100%	100%	100%	1,0000
23	75%	80%	0%	0,0736
24	87,5%	93 %	0%	0,0062
25	100%	100%	100%	1,0000

Από τη στατιστική αξιολόγηση που παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 είναι σαφές ότι όσον αφορά κάθε στοιχείο ξεχωριστά της λίστας του CONSORT Statement δεν υπάρχει στατιστική διαφοροποίηση ανάλογα με το IF των περιοδικών όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες.

Ε. Συμπεράσματα

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας προκύπτει ότι η ποιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που έχουν δημοσιευθεί και αφορούν τα NOACs σε ασθενείς με φλεβοθρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή (PE), δεν είναι ιδιαίτερα υψηλή. Συγκεκριμένα το μεγαλύτερο ποσοστό δίνει απάντηση στο 65% έως 75% των στοιχείων του CONSORT Statement, με κάποια ιδιαίτερα σημαντικά κλινικά ερωτήματα η αναλογία αυτή να πλησιάζει το 100%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των περιοδικών (87,5%) όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες αυτές απαιτούσαν από τους συγγραφείς την εναρμόνιση με το CONSORT Statement, γεγονός που δεν επαληθεύεται στην

πράξη. Επιπρόσθετα το 93% των μελετών που δημοσιεύθηκαν ανήκουν σε περιοδικά με IF>10, που σημαίνει ότι συνεχίζουν να διαβάζονται, χωρίς να γνωρίζουν οι αναγνώστες πώς να τα αξιολογούν. Οι μελέτες αυτές δεν ήταν περισσότερο εναρμονισμένες και μάλιστα σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό με την λίστα του CONSORT Statement σε σχέση με αυτές που δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με IF<10, παρόλες τις επισημάνσεις από International Committee of Medical Journal Editors.

Επομένως φαίνεται πως οι μελέτες που αφορούν τη σύγκριση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των NOACs σε ασθενείς με φλεβοθρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή (PE), δημιουργούν προβληματισμό για την ποιότητά τους, γεγονός που σε κλινικό επίπεδο τα καθιστά μη χρήσιμα ακόμη στην καθημερινή πράξη.

Καταλήγοντας θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη μας παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς :α) ο αριθμός των μελετών είναι σχετικά μικρός και β) η αναζήτηση των μελετών διενεργήθηκε μόνο μέσω του PubMed για την αγγλική γλώσσα, γ) η έρευνα στηρίχτηκε σε «free full articles», αν και στην συγκεκριμένη μελέτη δεν περιόρισε το δείγμα που τελικά αξιολογήθηκε.

ΣΤ. Βιβλιογραφία

1. Management of venous thromboembolism: an update. Piran S, Schulman S. Thromb J. 2016 Oct 4;14(Suppl 1):23. eCollection 2016. Review
2. Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism. Franchini M, Mannucci PM. Eur Respir Rev. 2016 Sep;25(141):295-302. doi: 10.1183/16000617.0025-2016. Review.
3. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. Fox BD¹, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. BMJ. 2012 Nov 13.
4. David Moher et al CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. BMJ 2010; 340:c869
5. DG Altman et al. Improving the reporting of randomized trials: the CONSORT statement and beyond. Statistics in Medicine 2012;31(25):2985-2997
6. D. Moher et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Annals of Internal Medicine 2009; 151(4):264-269
7. DG Altman et al. Improving the reporting of randomized trials: the CONSORT statement and beyond. Statistics in Medicine, 2012;31(25):2985-2997
8. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):799-808. Epub 2013 Jul 1.
9. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Kitajima I, Uetsuka Y, Yamagami T, Ogawa H. Circ J. 2015;79(6):1230-6. Epub 2015 Apr 24.
10. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):699-708. Epub 2012 Dec 8
11. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. Levine MN, Gu C, Liebman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D. J Thromb Haemost. 2012 May;10(5):807-14. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x.
12. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Weitz JI; ADOPT Trial Investigators. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2167-77. Epub 2011 Nov 13.
13. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, Mebazaa A, Merli G, Schellong S, Spyropoulos AC, Tapson V; MAGELLAN Investigators. N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):513-23.
14. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J,

- Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Segers A. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97. Epub 2012 Mar 26.
15. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Segers A, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510. Epub 2010 Dec 3.
16. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, Misselwitz F, Segers A; Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2242-7. doi: 10.1182/blood-2008-05-160143. Epub 2008 Jul 11.
17. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD. ODIXa-DVT Study Investigators. *Circulation*. 2007 Jul 10;116(2):180-7. Epub 2007 Jun 18.
18. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators.
19. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.
20. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. Schulman S¹, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):709-18.
21. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Wells P. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638. Epub 2013 Aug 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Jan 23;370(4):390.
22. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. Schulman S¹, Wåhlander K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H; THRIVE III Investigators. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1713-21.
23. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. Fiessinger JN, Ginsberg JS; THRIVE Treatment Study Investigators. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):681-9.